

nitorización personal, diagnóstico de enfermedades, selección de terapia y de las dosis óptimas, así como en el seguimiento de los resultados. Sin embargo, como área emergente, todavía falta que la investigación sea más traslacional, centrándose en cómo convertir el descubrimiento en aparato, fármaco o test clínico, y para ello es necesario que los investigadores trabajen más cercanamente con clínicos, y los químicos médicos con los académicos; se necesita la

validación de biomarcadores y su uso en clínica, así como la automatización de los instrumentos de análisis y hacerlos más simples y baratos. Quizás no en muchos años todo esto será posible.

Sheila Abril

Instituto Teófilo Hernández

Prometedora terapia celular en la ELA

Si bien existen diferencias entre pacientes, no cabe duda de la rápida progresión que se produce en la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). En esta compleja patología neurodegenerativa, sin causa conocida ni tratamiento eficaz, se produce la muerte selectiva de las neuronas motoras del paciente. Con un difícil diagnóstico clínico, dado la falta de marcadores específicos, sintomáticamente debuta con unos leves temblores y debilidad muscular que rápidamente progresan de manera irregular hacia la parálisis total, insuficiencia respiratoria y muerte.

En la clínica, se utilizan fármacos para controlar sus síntomas (diazepam para controlar la espasticidad, y trihexifenidil o amitriptilina para ayudar a deglutir), pero el único tratamiento actual específico aprobado es el riluzol (inhibidor de los canales de sodio y de la liberación de glutamato). Este medicamento consigue prolongar durante pocos meses la vida del paciente o el tiempo hasta la instauración de ventilación mecánica, por lo que, pese a no conseguir curar la enfermedad, ha supuesto una prometedora fuente de partida para la búsqueda de nuevos fármacos. El optimismo ha ido disminuyendo tras ya casi 20

años desde su aprobación, pero los últimos estudios indican que en el tratamiento de la ELA todo podría dar un giro importante gracias a la terapia celular.

La tremenda complejidad fisiopatológica que caracteriza a las enfermedades neurodegenerativas, en las que se ven alteradas numerosas vías tanto genéticas como moleculares, se perfila como la principal dificultad para que la simplicidad de una determinada molécula (majestuosamente efectivas en muchas enfermedades) sea capaz de combatir con eficacia estas dolencias. Puede que esta sea la razón del fracaso farmacológico de los últimos años en este campo, y debemos aprovechar el recurso que se nos presenta con el avance de las denominadas terapias avanzadas, como son la terapia génica, la terapia celular o la ingeniería tisular.

La terapia celular consiste en el tratamiento con medicamentos basados en células de origen humano (autogénico: del propio paciente, o alogénico: de un donante) o de origen no humano (xenogénico). La principal importancia de este tipo de tratamiento viene dada a dos niveles: por la sustitución de las células enfermas o dañadas

La terapia celular puede ser la alternativa al escaso éxito que la terapia farmacológica ha tenido en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica

del paciente por las células administradas, y por la liberación de factores tróficos por parte de estas nuevas células, que tienen el potencial de tratar la propia patología. Como inconveniente, tenemos la posibilidad de rechazo (minimizada con el uso de células autólogas) y la propensión a causar tumores dado que su origen son células madres pluripotenciales, que se diferencian hacia el tipo celular de interés para el tratamiento de una enfermedad determinada.

Los factores neurotróficos han demostrado aumentar la supervivencia de neuronas motoras en ELA1 y en modelos animales de enfermedades degenerativas2. Estudios en animales muestran que el trasplante con células madre mesenquimales (CMM) para el tratamiento de la ELA no alteran los niveles de citocinas, y fueron bien toleradas en ratones3. También se ha descrito un método para cultivar CMM que promueven la secreción de estos factores neurotróficos, lo que una vez más rompe una lanza a favor de la terapia celular y ha dado pie para iniciar su estudio clínico en el tratamiento de la ELA en humanos.

Usando inyecciones, tanto intratecales como intravenosas, de CMM derivadas de médula ósea en pacientes de esclerosis múltiple y ELA, no se ha visto ningún resultado adverso, lo que indica que el trasplante de este tipo de células es clínicamente factible y relativamente seguro (Ensayo clínico ref.: NCT00781872). Otro ensayo clínico más reciente en pacientes con ELA, resume la tolerabilidad, seguridad y eficacia (menor deterioro de la función pulmonar y de la escala de valoración de la enfermedad) que ha mostrado el tratamiento con este tipo de células madre, mediante administraciones intramusculares e intratecales1.

La ventaja del trasplante de estas CMM derivadas de médula ósea autólogas, es que se pueden obtener del paciente adulto, cultivar in vitro y no necesitan tratamientos inmunosupresivos concomitantes. También se ha visto que presentan un bajo riesgo de inducción de neoplasias malignas, son genéticamente estables y permiten su criopreservación para su uso futuro (manteniendo su potencial de diferenciación, capacidad de crecimiento y marcadores celulares)4.

Otra prueba de la esperanza depositada en estos novedosos tratamientos son otros ensayos clínicos que están en marcha valorando la seguridad y eficacia del uso de células madre en enfermedades degenerativas. Por ejemplo, en el caso de la enfermedad de Alzheimer, el ensayo clínico NCT01547689 estudia el tratamiento mediante el trasplante con CCM derivadas de cordón umbilical en humanos.

A la vista del rápido avance que se está produciendo en el campo de la terapia celular, esperemos que los resultados de los ensayos clínicos en marcha sean positivos. El tiempo dirá si en un futuro próximo nos encontraremos con una opción terapéutica factible, superando la sequía farmacológica que azota duramente los últimos tiempos sobre las enfermedades neurodegenerativas.

Iago Méndez López

Instituto Teófilo Hernando

Universidad Autónoma de Madrid

BIBLIOGRAFÍA

1. Petrou P. et al. (2016) Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis results of phase 1/2 and 2a clinical trials. *JAMA Neurol* 73:337-344.
2. Chen BK. et al. (2015) A safety study on intrathecal delivery of autologous mesenchymal stromal cells in rabbits directly supporting phase I human trials. *Transfusion* 55:1013-1020.
3. Thomsen GM. et al. (2012) The past, present and future of stem cell clinical trials for ALS. *Exp Neurol* 262 Pt B:127-137.
4. a Y. et al. (2012) Safety of mesenchymal stem cells for clinical application. *Stem Cells Int* 652034.